



DEUTSCHES  
PATENTAMT

AG

21 Aktenzeichen: P 44 05 375.4-52  
22 Anmeldetag: 19. 2. 94  
43 Offenlegungstag: 24. 8. 95  
45 Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 25. 7. 96

(9)

DE 44 05 375 C 2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

73 Patentinhaber:

Dr. Fritz Nerbe Nachfolger Jürgen Nerbe oHG, 21423  
Winsen, DE

74 Vertreter:

Schaefer, K., Dipl.-Phys.; Emmel, T., Dipl.-Biol.  
Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte, 22043 Hamburg

72 Erfinder:

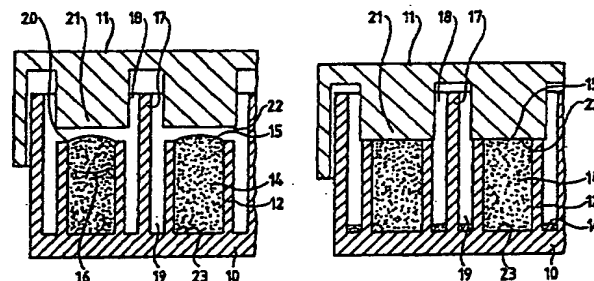
Klöcking, Renate, Prof. Dr., 89100 Dachwig, DE;  
Wutzler, Klaus Peter, Prof. Dr., 99097 Erfurt, DE

66 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit  
in Betracht gezogene Druckschriften:

DE 42 17 888 A1  
DE 40 22 792 A1  
DE 36 19 107 A1 ✓  
DE 28 19 820 A1  
DE 24 51 769 A1 ✓  
US 46 57 867  
US 45 99 315  
US 37 59 374  
EP 03 88 159 A2  
WO 92 20 448

64 Mikrotiterplatte

57 Mikrotiterplatte mit Probenbehältern und mit einem Deckel, der auf die Mikrotiterplatte aufgesetzt die Behälteröffnungen abdeckt, wobei die Mikrotiterplatte und der Deckel aus transparentem Material hergestellt sind, wobei die Probenbehälter eine plane Bodenfläche aufweisen und wobei sich die Wände der Probenbehälter senkrecht zur Bodenfläche bis zur Behälteröffnung erstrecken, und der Deckel mit nach unten weisenden Ansätzen versehen ist, deren freies Ende eine plane Abschlußfläche aufweist und die so auf dem Deckel angeordnet und ausgebildet sind, daß bei aufgesetztem Deckel jeder Ansatz einem Behälter zugeordnet ist, dadurch gekennzeichnet, daß auf der Mikrotiterplatte (10, 30, 40) jede Behälteröffnung (20) seitlich umgebende, flüssigkeitsdichte Wände (17, 18; 34, 35; 44, 45) ausgebildet sind, die jeweils einen nach oben offenen Raum (19, 36, 46) mit im Vergleich zu der Behälteröffnung (20) größerem Querschnitt begrenzen, und daß die am freien Ende (22) des Ansatzes (21) ausgebildete plane Abschlußfläche mindestens den Behälteröffnungsquerschnitt abdeckt und bei aufgesetztem und vollständig abgesenktem Deckel (11, 31) auf der Behälteröffnung (20) aufsetzt, wobei die Mikrotiterplatte (10, 30, 40) ausgebildet ist, daß der Deckel (11, 31) in unterschiedlichen Höhenpositionen arretierbar auf der Mikrotiterplatte (10, 30, 40) anordbar ist.



DE 44 05 375 C 2

Die Erfindung bezieht sich auf eine Mikrotiterplatte nach dem Oberbegriff des Anspruches 1, der ausgehend von der DE 36 19 107 A1 gebildet wurde.

Aus der DE 36 19 107 A1 ist ein Probenträger für die photometrische Auswertung bekannt. In dem Träger sind zylindrische Hohlräume in definierter Anordnung zur Aufnahme flüssiger Analysenansätze ausgebildet. Weiterhin ist ein Deckel vorgesehen, der an seiner dem Probenträger zugewandten Seite Zapfen aus optisch durchlässigem Material aufweist. Bei aufgesetztem Deckel tritt jeweils ein Zapfen in einen Hohlraum ein, wodurch bei entsprechender Standardisierung der Zapfen für alle im Probenträger befindlichen Analysenansätze eine übereinstimmende Schichtdicke eingestellt und auf diese Weise eine vergleichende, automatische Fotometrierung der Proben ermöglicht wird.

Gattungsgemäße Mikrotiterplatten werden heutzutage im großen Umfang im Laborbereich zu z. B. serologischen, immunologischen oder auch virologischen Reihenuntersuchungen eingesetzt. Sie weisen mindestens einen, in der Regel jedoch eine Vielzahl von Probenbehältern auf, in denen die unterschiedlichsten Reaktionen durchgeführt werden können. Bei herkömmlichen Mikrotiterplatten ist der Abstand der Probenbehälter zueinander genormt, so daß mehrere Probenbehälter gleichzeitig mit einer handelsüblichen Mehrkanalpipette beschickt werden können. Zur Wahrung der Sterilität und auch zum Schutz vor Austrocknung bei Aufbewahrung in z. B. einem Brutschrank sind die Platten mit einem abnehmbaren Deckel verschlossen.

Die Auswertung der in den Mikrotiterplatten durchgeführten Untersuchungen kann in Abhängigkeit von der Art der Aufgabenstellung auf vielfältige Weise erfolgen. So gibt es z. B. spezielle Photometer, in die die Platten insgesamt eingesetzt werden, und die dann z. B. die Trübung oder eine Färbung in den einzelnen Probenbehältern messen. Handelt es sich z. B. um einen RIA-Ansatz, so erfolgt die Auswertung in einem ebenfalls speziell auf Mikrotiterplatten angepaßten  $\beta$ -Counter etc.

Einen Spezialfall stellt die Auswertung virologischer Untersuchungen dar. Bei solchen Untersuchungen werden in der Regel Zellkulturen in speziell ausgerüsteten Mikrotiterplatten mit sogenannter TC-Qualität (Tissue Culture) kultiviert. In derartigen Platten wachsen die Zellkulturen, z. B. Verozellen oder Fibroblasten, in einer Schicht (Monolayer) auf dem Bodenbereich der Probenbehälter. Untersucht werden soll z. B. der Grad der durch Virusinfektion oder durch antivirale Substanzen hervorgerufenen Zellschädigung. Hierzu ist in der Regel eine morphologische Analyse der Zellkulturen erforderlich, da die in Abhängigkeit von der Schädigung auftretende Formveränderung der Zellen erkannt werden muß. Eine solche Auswertung kann nur mittels Mikroskopie erfolgen. Da es sich um ungefärbte Präparate handelt, wird man zur Auswertung vorzugsweise die Phasenkontrastmikroskopie einsetzen.

Die Beobachtung der am Probenbehälterboden adhären Zellen mit insbesondere einem Phasenkontrastmikroskop bereitet jedoch aus folgenden Gründen Schwierigkeiten. Wie zuvor bereits erwähnt, sind die Probenbehälter mit Flüssigkeit gefüllt, z. B. mit Nährlösung. Die Flüssigkeitsoberfläche ist aufgrund des geringen Durchmessers der Probenbehälter nicht plan, sondern bildet vielmehr einen Meniskus aus. Die meniskusförmige Oberfläche wirkt wie eine optische Linse, die

verhindert, daß die Ringblende in der Phasenplättchenebene abgebildet wird. Die Zusammenwirkung von Ringblende und Phasenplättchen ist die Voraussetzung für die Kontrastwirkung einer Phasenkontrasteinrichtung. Eine befriedigende Untersuchung von Zellen in Mikrotiterplatten mit dem Phasenkontrastmikroskop ist bisher nicht möglich.

Aus der DE 24 51 769 A1 und der US 4,599,315 sind Probenträger bekannt, die wie in der eingangs genannten DE 36 19 107 A1 Deckel mit den Probenbehältern zugeordneten Zapfen aufweisen. In Gebrauch geraten die Zapfen mit ihren meist plan ausgebildeten Abschlußflächen in Kontakt mit den Oberflächen von in den Probenbehältern befindlichen Flüssigkeiten und beseitigen so eine eventuelle Meniskusbildung. Die bekannten Probenträger sind allerdings nicht für eine befriedigende Auswertung mit dem Phasenkontrastmikroskop geeignet. Bei der DE 24 51 769 A1 sind die Zapfen mit deutlich geringerem Durchmesser als der Bodenbereich ausgebildet. Eine gesamte Auswertung der am Boden aufwachsenden Zellen wäre hier also nicht möglich. Ähnliches gilt für die US 4,599,315, bei der der Bodenbereich deutlich kleiner als der Zapfenquerschnitt dimensioniert ist. Hier könnte man zwar den gesamten Bodenbereich durch den Zapfen betrachten; allerdings steht hier kaum Fläche zur Verfügung, auf der die Zellen aufwachsen könnten. Allen Probenträgern ist weiterhin gemein, daß bei Eintreten der Zapfen Flüssigkeit über die Behälteröffnung hinweg verdrängt werden kann und es im ungünstigsten Falle zu unerwünschten Kreuzkontaminationen kommen könnte.

Aufgabe der Erfindung ist es, eine Mikrotiterplatte bereitzustellen, die sich problemlos mittels spezieller mikroskopischer Verfahren, insbesondere mittels Phasenkontrastmikroskopie auswerten läßt, wobei ein möglichst großes Gesichtsfeld zur Verfügung gestellt wird und eine bequeme und sichere Handhabbarkeit auch über längere Versuchszeiträume gewährleistet wird.

Diese Aufgabe wird mit einer Mikrotiterplatte mit den Merkmalen des Anspruches 1 gelöst.

Weiterbildungen sind Gegenstand der Unteransprüche.

Nach Anspruch 1 ist vorgesehen, daß die Probenbehälter eine plane Bodenfläche aufweisen und sich die Wände des Behälters senkrecht zur Bodenfläche bis zur Behälteröffnung erstrecken. Auf diese Weise erzielt man bei dem in Mikrotiterplatten immer nur begrenzt zur Verfügung stehenden Raum eine größtmögliche Anzuchtfläche für die auf der Bodenfläche der Probenbehälter anwachsenden Zellen. Wie bei den gattungsgemäßen Probenträgern, so wird auch hier ein die Probenbehälter der Mikrotiterplatte abdeckender Deckel vorgesehen, der nach unten weisende Ansätze mit jeweils einer planen Abschlußfläche aufweist. Ein wesentliches Merkmal ist die Abstimmung zwischen den Probebehältern und den Ansätzen. Es ist vorgesehen, daß die am freien Ende des Ansatzes ausgebildete plane Abschlußfläche mindestens den Behälteröffnungsquerschnitt abdeckt und bei aufgesetztem und vollständig abgesenktem Deckel auf der Behälteröffnung aufsetzt. Sind die Probebehälter entsprechend gefüllt, kommt es dann über den gesamten Behälterquerschnitt zu einem schlüssigen Kontakt zwischen der Flüssigkeitsoberfläche und der Abschlußfläche des Ansatzes, und eine störungsfreie Beobachtung des gesamten Probebehälterbodens mittels Phasenkontrastmikroskopie ist möglich.

Es versteht sich, daß der Deckel und insbesondere die Ansätze aus transparentem Material hergestellt sind.

Weiterhin ist vorgesehen, daß jede Behälteröffnung von seitlichen flüssigkeitsdichten Wänden umgeben ist, die jeweils einen nach oben offenen Raum begrenzen. Dieser Raum hat einen im Vergleich zu der Behälteröffnung größeren Querschnitt. Er dient sozusagen als Überlauf für Probenflüssigkeit, die möglicherweise aus den Probenbehältern austritt, wenn der Deckel mit seinen Ansätzen auf die Behälteröffnung aufgesetzt wird. Die seitlich die Behälteröffnung umgebenden Wände sollen sicherstellen, daß austretende Flüssigkeit nicht in benachbarte Behälter gelangt und dort eine ungewollte Kontamination verursacht.

Schließlich ist vorgesehen, daß die Mikrotiterplatte so ausgebildet ist, daß der Deckel in unterschiedlichen Höhenpositionen arretierbar auf der Platte anordenbar ist. Dieses Merkmal trägt folgendem Problem Rechnung. Solange der Deckel in Mikroskopierposition abgesenkt ist und damit die Ansätze in Kontakt mit der Flüssigkeitsoberfläche sind, kommt es nicht zu einer ausreichenden Belüftung der Probenbehälter. Zwischen den Mikroskopiervorgängen ist es daher erforderlich, die Ansätze außer Kontakt mit der Probenflüssigkeit zu bringen. Ein üblicher Versuchszeitraum beträgt z. B. eine Woche. In diesem Versuchszeitraum wird täglich, d. h. ca. siebenmal mikroskopiert. Ist der Deckel nun wie vorgesehen in unterschiedlichen Höhenpositionen auf der Platte arretierbar, so ist es ohne Probleme und in bequemer Weise möglich, jeweils zwischen einer Belüftungs- und einer Mikroskopierposition zu wechseln. Die gewünschte Arretierbarkeit des Deckels auf der Mikrotiterplatte läßt sich im einfachsten Fall durch eine Klemmverbindung oder aber auch durch eine Rastenverbindung verwirklichen.

Es existieren zur Zeit im wesentlichen zwei unterschiedliche Typen von Mikrotiterplatten. Die beiden Typen unterscheiden sich in der Anordnung der Probenbehälter an der sie aufnehmenden Trägerfläche. Bei dem einen Typ Platte schließen die Behälteröffnungen plan mit dieser Trägerfläche ab. Die Behälter hängen also von der Trägerfläche gehalten nach unten. Bei dem anderen Typ Platte sind die Probenbehälter mit ihren Böden mit der Trägerfläche verbunden und stehen nach oben hin frei über. Beide Typen von Mikrotiterplatten (und auch Zwischentypen) können bei der Verwirklichung der Erfindung und ihrer Ausgestaltungen zugrundegelegt werden.

Eine vorteilhafte Ausgestaltung sieht gemäß Anspruch 2 vor, daß der von den seitlichen Wänden begrenzte Raum sich ausgehend von den Behälteröffnungen nach oben hin erweitert. Diese Ausgestaltung trägt der Tatsache Rechnung, daß der mit den Ansätzen versehene Deckel in der Regel nur während des Mikroskopiervorganges vollständig auf die Platte abgesenkt wird. Zwischen den Mikroskopiervorgängen wird der Deckel etwas angehoben, um eine Belüftung der Probenbehälter zu gewährleisten. Die vorteilhafte Ausgestaltung gemäß Anspruch 2 stellt in diesem Zusammenhang sicher, daß die durch die Ansätze in den Raum verdrängte Flüssigkeit beim Anheben des Deckels wieder in die Probenbehälter zurücklaufen kann. Auf diese Weise kann das Probevolumen konstant gehalten werden.

Herkömmliche Mikrotiterplatten weisen eine Vielzahl von Probenbehältern auf, die jeweils in parallelen Reihen angeordnet sind. Gängigerweise sind 96 Probenbehälter vorgesehen, die in 12 Reihen à 8 Behältern angeordnet sind. Für derartige Platten (unabhängig von dem Typ der ob n angesprochenen Mikrotiterplatte n) sieht Anspruch 3 nun in vorteilhafter Weise vor, daß die

seitlichen, jede Behälteröffnung umgebenden Wände durch gitterartig angeordnete parallel und senkrecht zu den Behälterreihen verlaufende Stege gebildet sind. Eine derartige Ausgestaltung ist ebenfalls in fertigungstechnischer Hinsicht besonders einfach zu verwirklichen und ermöglicht weiterhin eine optimale Ausnutzung des zur Verfügung stehenden Raums.

Vorteilhaft kann man jedoch auch gemäß Anspruch 4 vorsehen, daß die obere Öffnung des jede Behälteröffnung umgebenden Raumes mit einer mit den oberen Rändern der Seitenwände flüssigkeitsdicht verbundenen, transparenten, gasdurchlässigen Folie verschlossen ist. Die eingesetzte Folie ist hochelastisch und selbstschließend durchstechbar. Während der Aufbewahrung z. B. im Brutschrank ist die Platte lediglich mit der Folie verschlossen. Eine ausreichende Belüftung ist gewährleistet, da die Folie gasdurchlässig ist. Das Befüllen der Probenbehälter kann mittels einer Kanüle geschehen, die durch die Folie eingestochen wird. Nach Herausziehen der Kanüle verschließt die Folie die Durchtrittsstelle automatisch. Soll nun mikroskopiert werden, so wird ein mit Ansätzen versehener Deckel aufgesetzt. Die Folie ist so elastisch, daß sie zusammen mit den Ansätzen auf die Flüssigkeitsoberfläche abgesenkt werden kann. Nach Abnehmen des Deckels nimmt die Folie wieder ihre Ausgangsform an. Eine Folie mit den erforderlichen Eigenschaften läßt sich z. B. auf Basis eines thermoplastischen Elastomers herstellen.

Die Ausgestaltung hat den Vorteil, daß die Belüftung in allen Behältern gleichmäßig erfolgt und daß nicht zwangsläufig mit einem sterilen erfindungsgemäßen Deckel mikroskopiert werden muß, d. h. es können sogar mehrere mit der angesprochenen Folie verschlossene Platten mit ein und demselben Deckel nacheinander ausgewertet werden.

In einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung ist gemäß Anspruch 5 vorgesehen, daß die Behälter der Mikrotiterplatte aus einem Kunststoff mit TC-Qualität (tissue culture) hergestellt sind. In derartig ausgerüsteten Behältern adhären z. B. Fibroblasten, insbesondere im Bodenbereich und wachsen dort als sogenannte Monolayerkulturen. Monolayerkulturen lassen sich im Vergleich zu z. B. nicht adhärenen Zellen morphologisch besonders gut mit Phasenkontrast untersuchen.

Gemäß Anspruch 6 ist schließlich vorgesehen, daß der Deckel aus hydrophobem Material hergestellt ist. Auf diese Weise soll die Ausbildung von Kriechwasser verhindert werden und damit die Gefahr der Kontamination zwischen benachbarten Behältern weiter herabgesetzt werden.

Die Erfindung soll im folgenden anhand mehrerer Abbildungen, die unterschiedliche Ausführungsbeispiele zeigen, näher erläutert werden.

Fig. 1 zeigt einen Längsschnitt durch ein Ausführungsbeispiel der Mikrotiterplatte, bei der die Probenbehälter nach oben freistehend ausgebildet sind.

Fig. 2 zeigt ebenfalls im Längsschnitt ein weiteres Ausführungsbeispiel der Mikrotiterplatte, bei der die Probenbehälter nach oben hin in einen sich trichterförmig erweiternden Raum münden.

Fig. 3 schließlich zeigt ein weiteres Ausführungsbeispiel, bei dem die Mikrotiterplatte mit einer hochelastischen transparenten Folie verschlossen ist.

Fig. 1 zeigt eine Mikrotiterplatte 10 mit einem Deckel 11. Die Abbildung ist in zwei Unterabbildungen aufgeteilt. Im linken Teil der Abbildung ist der Deckel 11 nicht vollständig auf die Platte 10 abgesenkt. Dies entspricht der zuvor erläuterten Belüftungsposition. Der

rechte Teil stellt dagegen die Mikroskopierposition dar, bei der der Deckel 11 vollständig auf die Platte 10 abgesenkt ist.

Die Mikrotiterplatte 10 weist eine Reihe von Probenbehältern 12 auf, die randvoll mit Flüssigkeit 14 gefüllt sind. Im linken Teil der Abbildung erkennt man, daß die Flüssigkeit 14 eine konkav ausgewölbte Oberfläche 15 aufweist. Bei nicht randvoll gefüllten Probenbehältern ist davon auszugehen, daß die Flüssigkeit eine nach unten eingewölbte Oberfläche 16 aufweist. In beiden Fällen stört die Wölbung der Oberflächen 15 oder 16 die Mikroskopie.

Jeder Probenbehälter 12 ist von querverlaufenden Seitenwänden 17 und längsverlaufenden Seitenwänden 18 umgeben. Die Seitenwände 17 und 18 begrenzen jeweils einen Raum 19, der nach oben hin über die Öffnungen 20 der Behälter 12 übersteht. Der Deckel 11 seinerseits ist mit nach unten weisenden Ansätzen 21 versehen, die ein plan ausgebildetes freies Ende 22 aufweisen.

Wird nun, wie im echten Teil der Abbildung dargestellt, der Deckel 11 auf die Mikrotiterplatte 10 abgesenkt, so geraten die freien Enden 22 der Ansätze 21 in schlüssigen Kontakt mit der Flüssigkeitsoberfläche 15, wobei die Probenbehälter gegebenenfalls vorher aufgefüllt werden müssen. Der Probenbehälter 12, insbesondere sein Bodenbereich 23 kann nun problemlos durch den Deckel 11 und den Ansatz 21 mit einem Mikroskop, insbesondere einem Phasenkontrastmikroskop untersucht werden. Es versteht sich, daß der Deckel 11 und der Ansatz 21 aus transparentem Material hergestellt sein müssen.

Beim Absenken des Deckels 11 verdrängte Flüssigkeit 14 fließt über die Behälteröffnung 20 ab und sammelt sich am Boden des Raumes 19. Eine Kontaminationsgefahr benachbarter Probenbehälter besteht nicht.

Fig. 2 zeigt in ähnlicher Darstellung wie Fig. 1 ein weiteres Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Mikrotiterplatte 30 mit Deckel 31, einmal in der Belüftungsposition (linker Bereich der Abbildung) und einmal in der Mikroskopierposition (rechter Bereich der Abbildung).

Bei dem hier gezeigten Typ von Mikrotiterplatte sind Probenbehälter 32 vorgesehen, die frei nach unten hängen. Dieser Typ Platte unterscheidet sich also von dem in Fig. 1 dargestellten, bei dem die Probenbehälter in ihrem Bodenbereich gehalten sind und nach oben hin überstehen. Wie zuvor bereits mehrfach ausgeführt, kann die Erfindung mit unterschiedlichen Typen von Mikrotiterplatten umgesetzt werden. Dies soll mit der Darstellung der unterschiedlichen Platten in den Fig. 1 und 2 deutlich gemacht werden.

Die in Fig. 2 dargestellten Probenbehälter 32 sind mit Flüssigkeit 33 gefüllt und nach oben hin von quer verlaufenden Seitenwänden 34 und längsverlaufenden Seitenwänden 35 umgeben, die einen trichterförmigen Raum 36 begrenzen. Der Deckel 31 ist (genau wie in Fig. 1) mit nach unten weisenden Ansätzen 37 versehen, die ein planes freies Ende 38 aufweisen. Im linken Teil der Abbildung sind die Ansätze außer Kontakt mit der Flüssigkeit 33. Im rechten Teil der Abbildung ist der Deckel 31 abgesenkt und die planen freien Enden 38 sind in schlüssigem Kontakt mit der Flüssigkeit 33. Die beim Absenken des Deckels verdrängte Flüssigkeit tritt dabei in den Raum 36 ein. Auch hier fängt der durch die Seitenwände 34 und 35 begrenzte Raum 36, die durch die Ansätze 37 verdrängte Flüssigkeit 33 auf. Eine Kontamination zwischen benachbarten Probenbehältern 32 wird damit verhindert. Ein besonderer Vorteil des in

Fig. 2 dargestellten Ausführungsbeispiels besteht allerdings darin, daß, wenn der Deckel 31 nach dem Mikroskopievorgang wieder in die Belüftungsposition angehoben wird, die verdrängte Flüssigkeit 33 wieder in den Probenbehälter 32 zurücklaufen kann. Auf diese Weise kann das Probenvolumen konstant gehalten werden.

Fig. 3 zeigt wiederum eine Mikrotiterplatte 40 mit Deckel 41. In dieser Abbildung sind drei Relativpositionen des Deckels 41 zur Mikrotiterplatte 40 dargestellt.

Die Mikrotiterplatte 40 weist eine Reihe von Probenbehältern 42 auf, die mit Flüssigkeit 43 gefüllt sind. Auch hier sind längsverlaufende Wände 44 und querverlaufende Wände 45 vorgesehen, die einen sich nach oben hin an die Behälter 42 anschließenden Raum 46 begrenzen. Die Besonderheit an diesem Ausführungsbeispiel besteht darin, daß die Räume 46 nach oben hin mit einer Folie 47 verschlossen sind. Die Folie 47 ist hochelastisch, transparent und gasdurchlässig. Sie kann weiterhin mit einer Kanüle durchstochen werden, wobei sich nach Wiederherausziehen der Kanüle die Durchtrittsstelle automatisch verschließt.

In der Abbildung ist in drei Schritten das Aufsetzen des Deckels 41 auf die Mikrotiterplatte 40 dargestellt. Der Deckel 41 ist mit Ansätzen 48 versehen, deren freie Enden 49 plan ausgebildet sind. Im linken Teil der Abbildung befinden sich die freien Enden 49 noch etwas oberhalb der Folie 47. Im mittleren Teil der Abbildung ist der Deckel 41 weiter abgesenkt worden. Die Ansätze 48 sind mit ihren freien Enden 49 in Kontakt mit der Folie 47 gekommen und haben diese nach unten ausgedehnt. Im rechten Teil der Abbildung schließlich befindet sich der Deckel 41 in Mikroskopierposition. In dieser Position drücken die Ansätze 48 mit ihren freien Enden 49 die Folie 47 auf die Flüssigkeit 43, wodurch ein schlüssiger Kontakt hergestellt wird. Da der Ansatz 48 und auch die Folie 47 transparent sind, ist eine mikroskopische Untersuchung der Probenbehälter 42 ohne weiteres möglich. Die Vorteile dieses Ausführungsbeispiels wurden bereits zuvor erläutert.

#### Patentansprüche

1. Mikrotiterplatte mit Probenbehältern und mit einem Deckel, der auf die Mikrotiterplatte aufgesetzt die Behälteröffnungen abdeckt, wobei die Mikrotiterplatte und der Deckel aus transparentem Material hergestellt sind, wobei die Probenbehälter eine plane Bodenfläche aufweisen und wobei sich die Wände der Probenbehälter senkrecht zur Bodenfläche bis zur Behälteröffnung erstrecken, und der Deckel mit nach unten weisenden Ansätzen versehen ist, deren freies Ende eine plane Abschlußfläche aufweist und die so auf dem Deckel angeordnet und ausgebildet sind, daß bei aufgesetztem Deckel jeder Ansatz einem Behälter zugeordnet ist, dadurch gekennzeichnet, daß auf der Mikrotiterplatte (10, 30, 40) jede Behälteröffnung (20) seitlich umgebende, flüssigkeitsdichte Wände (17, 18; 34, 35; 44, 45) ausgebildet sind, die jeweils einen nach oben offenen Raum (19, 36, 46) mit im Vergleich zu der Behälteröffnung (20) größerem Querschnitt begrenzen, und daß die am freien Ende (22) des Ansatzes (21) ausgebildete plane Abschlußfläche mindestens den Behälteröffnungsquerschnitt abdeckt und bei aufgesetztem und vollständig abgesenktem Deckel (11, 31) auf der Behälteröffnung (20) aufgesetzt, wobei die Mikrotiterplatte (10, 30, 40)

so gebildet ist, daß der Deckel (11, 31) in unterschiedlichen Höhenpositionen arretierbar auf der Mikrotiterplatte (10, 30, 40) anordenbar ist.

2. Mikrotiterplatte nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich der von den seitlichen Wänden (34, 35) begrenzte Raum (36) von den Behälteröffnungen nach oben hin erweitert.

3. Mikrotiterplatte nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß eine Vielzahl, von in parallelen Reihen angeordneten Behältern vorhanden ist, wobei die seitlichen, jede Behälteröffnung (20) umgebenden Wände (17, 18; 34, 35; 44, 45) durch gitterartig angeordnete, parallel und senkrecht zu den Behälterreihen verlaufende Stege gebildet sind.

4. Mikrotiterplatte nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die obere Öffnung des jede Behälteröffnung (20) umgebenden Raumes (36) mit einer mit den oberen Rändern der Seitenwände (44, 45) flüssigkeitsdicht verbundenen, transparenten, gasdurchlässigen Folie (47) verschlossen ist, die hochelastisch und selbstschließend durchstechbar ist.

5. Mikrotiterplatte nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus einem Kunststoff mit TC-Qualität hergestellt ist.

6. Mikrotiterplatte nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Deckel aus hydrophobem Material hergestellt ist.

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

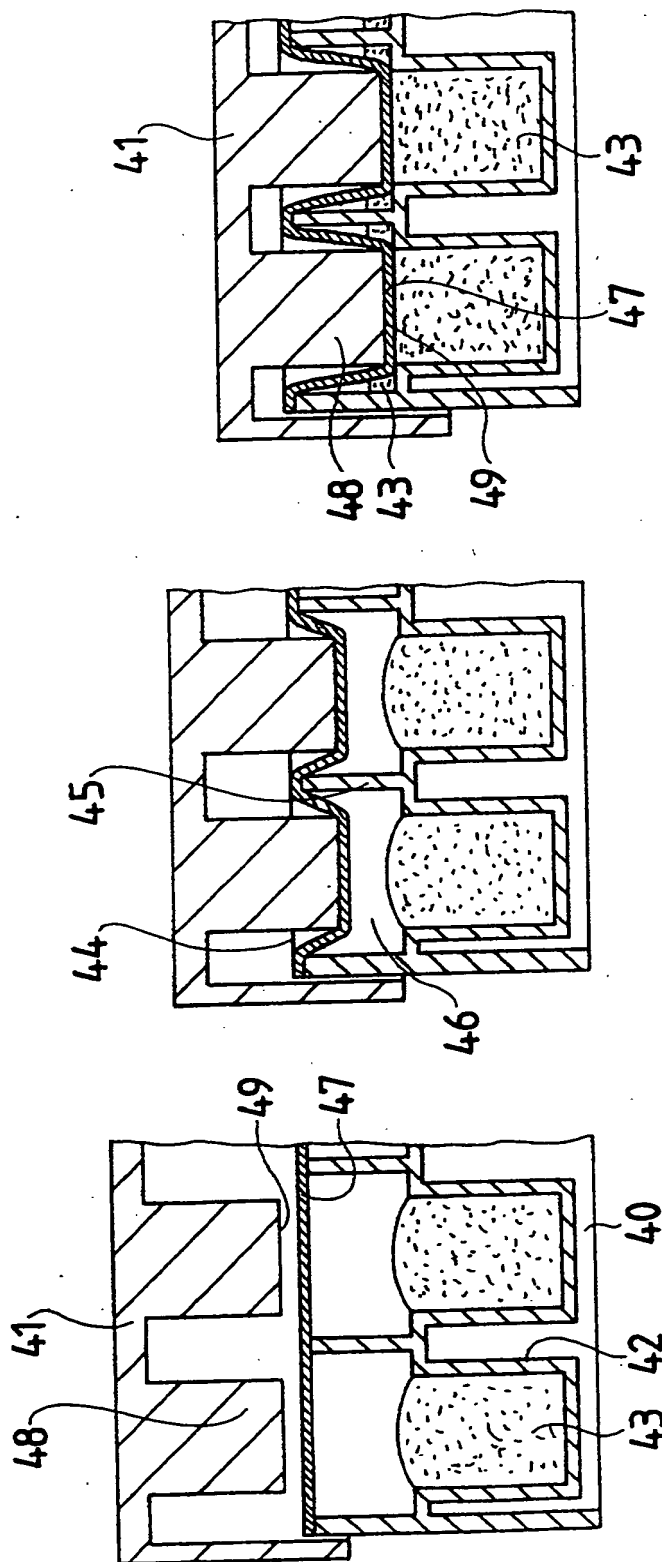


Fig. 3

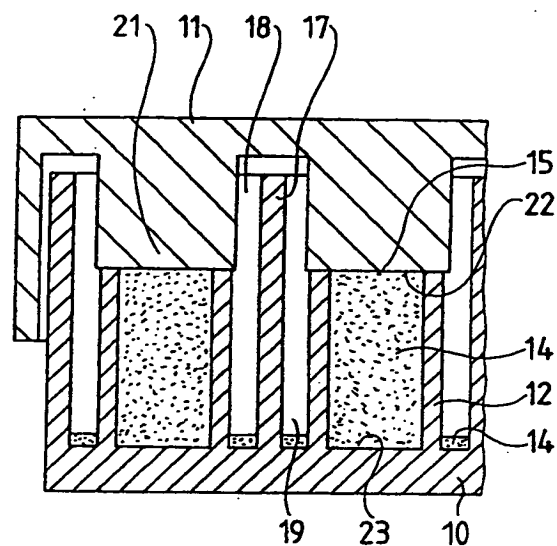
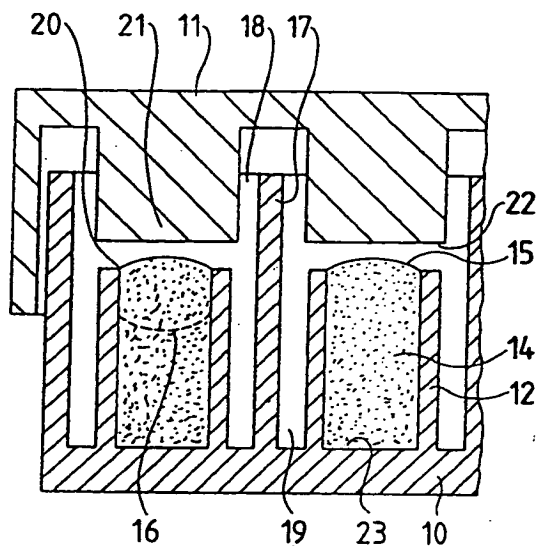


Fig. 1

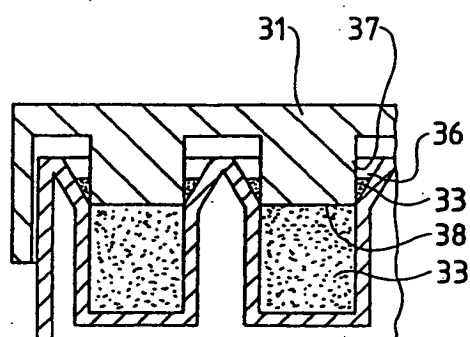
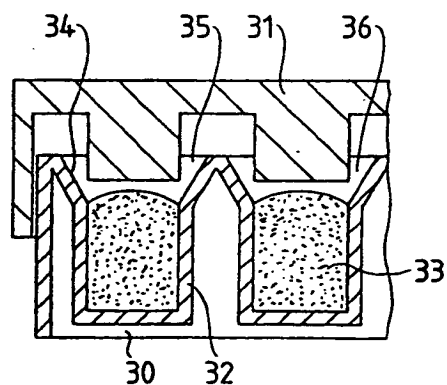


Fig. 2